

Nephrologe 2021 · 16:113–123
<https://doi.org/10.1007/s11560-021-00487-1>
Angenommen: 12. Januar 2021
Online publiziert: 3. Februar 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Wissenschaftliche Leitung

C. Erley, Berlin
M. Haubitz, Fulda
U. Heemann, München
J. Hoyer, Marburg



CME

Zertifizierte Fortbildung

Thrombotische Mikroangiopathie

Diagnose und Therapie

Anja Gäckler¹ · Oliver Witzke²

¹ Klinik für Nephrologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

² Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Zusammenfassung

Die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zeichnet sich durch eine endothelschaden-assoziierte Bildung von Plättchenthromben in arteriellen und venösen Mikrogefäßen aus. Die damit einhergehende Ischämie führt zu schwerwiegenden Organdysfunktionen und kann akut lebensbedrohlich sein. Ätiologisch verbirgt sich hinter der TMA ein sehr heterogenes Erkrankungsspektrum. Neben der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura, die durch eine stark reduzierte ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“)-Aktivität gekennzeichnet ist, dem infektassoziierten klassischen hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS) sowie dem komplementvermittelten atypischen HUS (aHUS) können weitere sehr seltene Erkrankungen oder sekundäre Formen vorliegen. Die differenzialdiagnostische Einteilung ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Ansätze erforderlich. Der Einsatz neuer spezifischer medikamentöser Behandlungsmethoden hat die Prognose der TMA deutlich verbessert.

Schlüsselwörter

Endothel · Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura · Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom · ADAMTS13 · Komplement

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.

Lernziele

Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit ...

- sollten Sie die Diagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie stellen können.
- können Sie die Krankheitsbilder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) und Shiga-Toxin-assoziiertes HUS unterscheiden.
- interpretieren Sie eine stark verminderte ADAMTS13-Aktivität (<5–10%) zuverlässig.
- kennen Sie die Therapieprinzipien der TTP.
- wissen Sie um den Stellenwert der Komplementinhibitorthherapie beim aHUS.

Ein 23-jähriger Patient stellt sich aufgrund von Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen beim Hausarzt vor. Anamnestisch berichtet der Patient von einem Infekt der oberen Atemwege vor 2 Wochen, weitere Vorerkrankungen sind nicht bekannt. Bei der Blutdruckmessung mit dem Gerät des Vaters sei zu Hause ein Blutdruck von 180/110 mm Hg aufgefallen, welcher sich in der Praxis bestätigt. Der Hausarzt senkt den Blutdruck und nimmt bei dem auffällig blassen Patienten Blut ab. Am nächsten Tag erhält der Hausarzt die Blutwerte (Hb: 6,8 g/dl, Thrombozyten: 52/nl, Kreatinin: 4,3 mg/dl) und überweist den Patienten sofort in die Nephrologie der Universitätsklinik.

Einleitung

Die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) ist ein Syndrom mit meist lebensbedrohlicher zugrunde liegender Erkrankung, die sich in einer Dysfunktion unterschiedlicher Organsysteme manifestieren kann. Sie ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verknüpft. Das bessere Verständnis zugrunde liegender molekularer Mechanismen hat zu einer neuen Klassifikation und zur Entwicklung gezielter Therapieansätze in den letzten Jahren geführt. Durch die frühe systematische Diagnostik und Einleitung einer zielgerichteten Therapie kann die Prognose der TMA deutlich verbessert werden.

Die TMA zeichnet sich durch eine endothelschadenassoziierte Bildung von Plättchentromben in arteriellen und venösen Mikrogefäßen aus, welche mit **Ischämie** und **Organdysfunktion** einhergehen. Die Diagnose einer TMA wird bei Vorliegen einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten im Blut, Laktatdehydrogenase(LDH)-Erhöhung, erniedrigtem Haptoglobin und Thrombozytopenie in Kombination mit Dysfunktion mindestens eines Organs gestellt (Abb. 1). In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung und dem beteiligten Ge-

Thrombotic microangiopathy. Diagnosis and treatment

Thrombotic microangiopathy (TMA) is characterized by an endothelium injury-associated formation of platelet clots in arterial and venous microvessels. Concomitant ischemia causes severe organ dysfunction and can be acutely life threatening. The underlying etiology of TMA shows a very heterogeneous disease spectrum. In addition to thrombotic thrombocytopenic purpura, which is characterized by a greatly reduced activity of a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13), infection-associated classical hemolytic uremic syndrome (HUS) and complement-mediated atypical HUS (aHUS), further very rare diseases or secondary forms can be present. The differential diagnostic classification is pivotal as different treatment approaches are necessary. Initiation of novel specific pharmacotherapy methods has greatly improved the prognosis of TMA.

Keywords

Endothelium · Thrombotic thrombocytopenic purpura · Atypical hemolytic uremic syndrome · ADAMTS13 · Complement

fäßsystem können hierbei eine Nierenschädigung, neurologische Symptome und auch kardiovaskuläre, visuelle oder pulmonale Symptome im Vordergrund stehen.

► Merke

Eine TMA ist definiert durch das Vorliegen einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie und Thrombozytopenie in Kombination mit der Dysfunktion mindestens eines Organs.

Ätiologisch verbirgt sich hinter der TMA ein sehr heterogenes Erkrankungsspektrum (Tab. 1). Eine Zuordnung ist nicht immer eindeutig möglich. Neben dem HELLP („hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“)-Syndrom und der Präeklampsie,

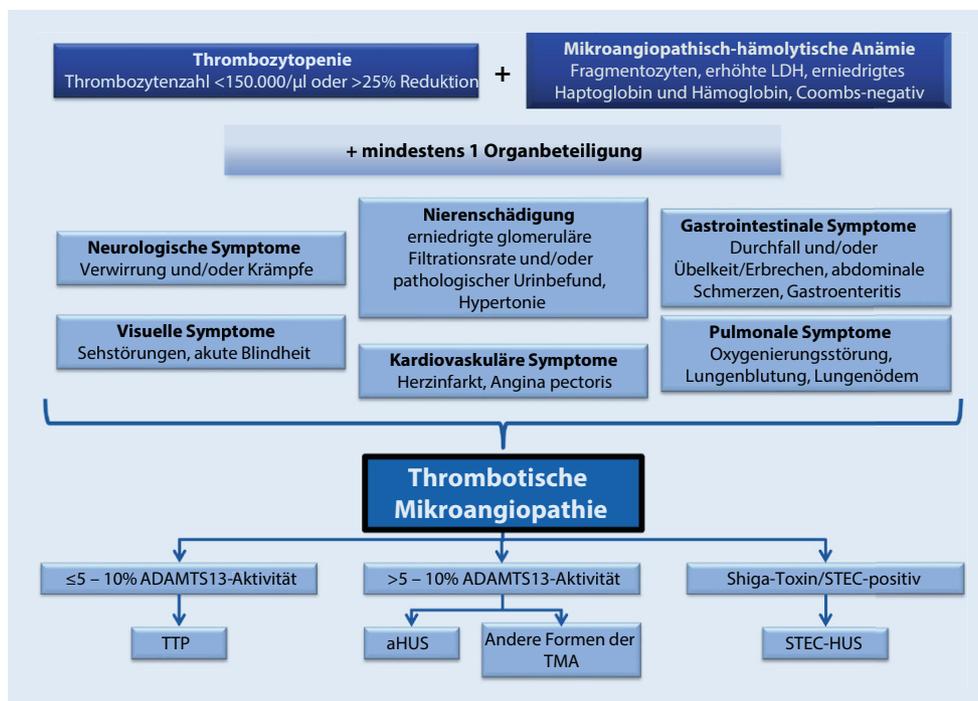


Abb. 1 ◀ Diagnosepfad bei thrombotischer Mikroangiopathie (TMA). LDH Laktatdehydrogenase, ADAMTS13 „a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“, STEC „Shiga toxin-producing *E. coli*“; TTP thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom. (Modifiziert nach [1])

Tab. 1 Zugrunde liegende Erkrankungen bei thrombotischer Mikroangiopathie (TMA). (Modifiziert nach [2])

Erkrankung	Laborbefund/Pathogenese	Häufigkeit	Klinische Besonderheiten
aTTP	ADAMTS13 < 5 %, meist Antikörper nachweisbar	Inzidenz 3,1/Mio. pro Jahr (USA)	Neurologie, Petechien, kardiovaskuläre Beteiligung, Nierenbeteiligung
cTTP (Upshaw-Schulman-Syndrom)	ADAMTS13-Defizit, autosomal-rezessiv	Sehr selten, ca. 65 Familien in Deutschland beschrieben	Erstdiagnose zu 50 % im Kindesalter, Schwangerschaft als Trigger, Wundheilungsstörungen
Typisches HUS	– Shiga-Toxin-assoziiert (STEC-HUS) – streptokokkenassoziiert	Selten, häufiger Kinder	Nierenversagen, blutige Diarrhöen bzw. Sepsis/Meningitis
Atypisches HUS	Chronische, genetisch bedingte Komplementaktivierung	0,11/Mio./Jahr (Erwachsene, Europa)	Nierenbeteiligung häufig im Vordergrund, Rezidive
HELLP (Prä-)Eklampsie	Transaminasenerhöhung	HELLP: 0,5–0,9 % aller Schwangerschaften TMA: 5–10 % aller Patienten mit schwerer Eklampsie	Krampfanfälle, Hypertonus, Beendigung durch Entbindung
Cobalamin-C-Defekte	Homozygote MMACHC-Mutation	Extrem selten, zumeist Kinder < 1 Jahr	Vitamin B12-, Folsäure-Substitution
Gerinnungs-abhängige TMA	Thrombomodulin-, DGKE-, Plasminogenmutationen	Extrem selten, zumeist Kinder < 1 Jahr	–
Sekundäre TMA	Autoimmunerkrankungen, Malignome, HIV, Medikamente, maligne Hypertonie	Selten	Unterschiedliche Präsentation, Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund

aTTP erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; *cTTP* kongenitale TTP; *HUS* hämolytisch-urämisches Syndrom; *STEC* „Shiga toxin-producing *E. coli*“; *ADAMTS13* „a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“; *HELLP* „hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“; *MMACHC* „methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein“; *DGKE* Diacylglycerolkinase ϵ ; HIV humanes Immundefizienzvirus

sekundären Formen und extrem seltenen genetischen Störungen stehen differenzialdiagnostisch insbesondere die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) sowie das typische und atypische hämolytisch-urämisches Syndrom ([a]HUS) im Fokus. Die Identifikation der jeweiligen der TMA zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen hat, insbesondere bei TTP und aHUS, in den letzten Jahren zur Entwicklung spezifischer therapeutischer Ansätze beigetragen.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Die TTP ist gekennzeichnet durch eine reduzierte bis fehlende Aktivität (< 5–10 %) der **Von-Willebrand-Faktor(vWF)**-spaltenden Metalloproteinase **ADAMTS13** („a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13“). In der Folge bilden sich ultralange vWF-Multimere (ULvWF), die nicht mehr gespalten werden können, akkumulieren und vermehrt Thrombozyten binden bzw. aktivieren. Hieraus resultieren die klassischen Symptome einer TMA.

Bei der TTP existieren 2 Formen, nämlich die kongenitale TTP (**Upshaw-Schulman-Syndrom**) und die erworbene TTP („acquired TTP“, aTTP).

Bei der kongenitalen TTP, welche allerdings nur für etwa 5 % aller TTP-Fälle verantwortlich ist, kommt es, bedingt durch das Vorliegen einer genetischen Mutation, zu einer verminderten bis fehlenden Bildung von ADAMTS13 in der Leber. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation manifestiert sich die Erkrankung bereits im frühen Kindesalter (ca. 60 % der Fälle), oder die Patienten werden trotz über Jahre bestehender niedriger ADAMTS13-Aktivität erst im Rahmen eines sekundären Ereignisses, zumeist einer Schwangerschaft, symptomatisch [3, 4]. In Akutfällen ist der

therapeutische Plasmaaustausch zum Ersatz der ADAMTS13-Protease erforderlich. Die regelmäßige, teils prophylaktische Gabe von gefrorenem Frischplasma ist bei vielen Patienten zur Vermeidung von Endorganschäden notwendig [4]. Als Ultima Ratio kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Die aTTP ist eine sehr seltene Krankheit mit einem jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen pro 1 Mio. Einwohner in Europa und betrifft insbesondere junge Erwachsene mittleren Alters ohne relevante Vorerkrankungen [5, 6]. Ursächlich sind bei der aTTP Autoantikörper gegen ADAMTS13. Autoantikörpervermittelt kommt es zu einer schweren Defizienz der ADAMTS13-Aktivität (< 5–10 %), die sich ebenfalls in einer TMA manifestiert. Neben der Veränderung der hämatologischen Parameter fallen Patienten mit aTTP häufig durch petechiale Hauterscheinungen, neurologische Veränderungen und kardiovaskuläre Ereignisse auf.

Der Plasmaaustausch stellt die Standardtherapie der aTTP dar. Hierbei werden sowohl vorhandene Antikörper entfernt als auch intakte ADAMTS13 zugeführt. Da es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, wird zudem die therapeutische Gabe von Kortikosteroiden empfohlen, und auch ein früher Einsatz von Rituximab sollte in Erwägung gezogen werden [7].

► Wichtig

Eine fehlende oder schwer defiziente ADAMTS13-Aktivität (< 5–10 %) ist pathognomonisch für das Vorliegen einer TTP.

Trotz erfolgreicher Akuttherapie bleibt eine Restmortalität von 15–20 % bestehen. Limitiert wird der Therapieerfolg v.a. durch die Schwere der thrombembolischen Ereignisse, durch die Zeit bis zur Remission und in geringerem Maße auch durch Therapie-nebenwirkungen. In den ersten 2 Jahren erleiden 10–84 % der

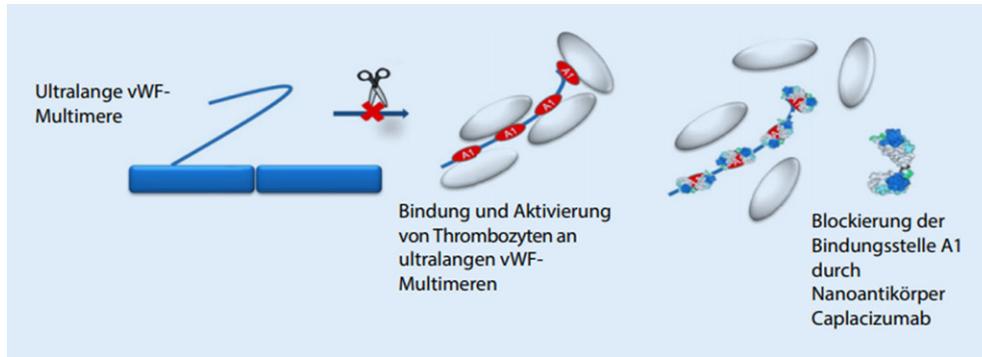


Abb. 2 ▲ Thrombozytenaggregation und Wirkungsweise des Anti-von-Willebrand-Faktor(vWF)-Nanoantikörpers Caplacizumab: Bei TTP(thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)-Patienten sind ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“) und die Spaltung von ultralangen vWF-Multimeren (ULvWF) beeinträchtigt, was schließlich zu ULvWF-vermittelter Thrombozytenaggregation führt. Caplacizumab ist gegen die A1-Domäne des vWF gerichtet und hemmt spezifisch die Wechselwirkung mit dem Plättchen-GP1b(Glykoprotein 1b)-Rezeptor-Glykoprotein, wodurch vWF-vermittelte Thrombozytenaggregation verhindert wird. (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, modifiziert nach [17])

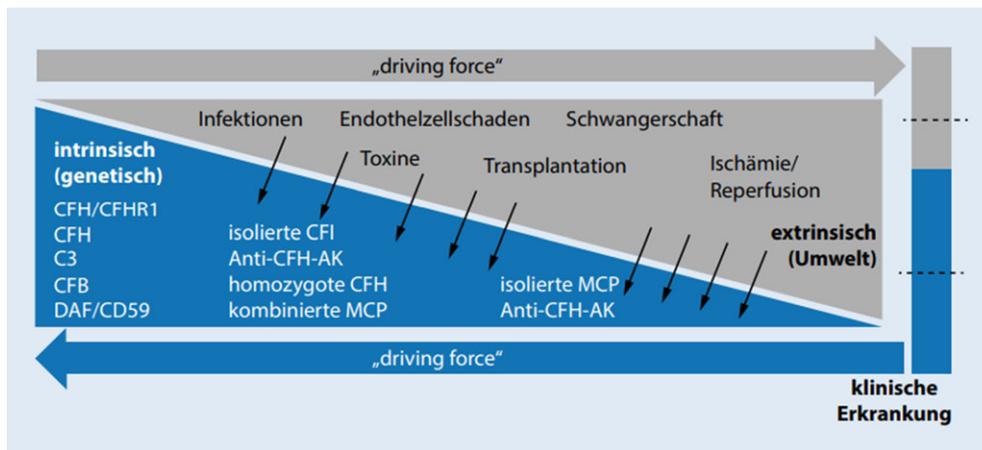


Abb. 3 ▲ Pathogenese des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS): Die komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA) wird durch ein Zusammenspiel von einerseits intrinsischen und zumeist genetischen sowie andererseits extrinsischen Faktoren, d. h. Umweltfaktoren, ausgelöst. Je nach Schwere der genetischen Prädisposition und externem „Trigger“ manifestiert sich die klinische Symptomatik der Erkrankung. *CFH* Komplementfaktor H, *CFHR* „complement factor H-related protein“, *CFI* Komplementfaktor I, *CFB* Komplementfaktor B, *C3* Komplementfaktor C3, *DAF* „decay-accelerating factor“, *MCP* „membrane cofactor protein“, *AK* Antikörper. (Modifiziert nach [25])

Patienten nach Erstmanifestation ein Rezidiv, 17% sprechen auf die Akuttherapie nicht an [8, 9, 10].

Seit September 2018 ist der spezifische humanisierte Nanoantikörper **Caplacizumab** europaweit additiv zum Plasmaaustausch für die Therapie der aTTP zugelassen [11]. Der Nanoantikörper verhindert durch Bindung an die A1-Domäne der vWF-Multimere während des aktiven Krankheitsgeschehens die dortige Bindung von Thrombozyten (Abb. 2). Der Thrombozytenverbrauch und die Thrombenbildung werden somit reduziert. Bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens konnten die Phase-II-Studie TITAN und die Phase-III-Studie HERCULES die Vorteile einer erweiterten Therapie mit Caplacizumab im Hinblick auf eine schnellere Normalisierung der hämatologischen Parameter sowie einen kombinierten Endpunkt aus TTP-assoziiertem Versterben, Rekurrenz und thromboembolischen Ereignissen zeigen [12, 13]. Auch die in den letzten

Jahren erhobenen klinischen Daten zeigen eine hohe Effektivität des Antikörpers, sodass trotz hoher Kosten eine sofortige Anwendung bei allen Patienten mit akuter Episode einer aTTP erwogen werden sollte [7, 14]. In Einzelfällen können unter der Medikation mit Caplacizumab schwerwiegende Blutungskomplikationen auftreten, ggf. kann die Gabe eines vWF-Konzentrats zur Korrektur der Hämostase erwogen werden [15]. Unter Einsatz von Caplacizumab ist ein Erkrankungsmonitoring nur noch durch regelmäßige Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität möglich [16]. Die Erfahrungen der nächsten Jahre werden zeigen, inwieweit der Einsatz von Caplacizumab den Stellenwert des Plasmaaustauschs in der Behandlung der aTTP beeinflussen wird [14].

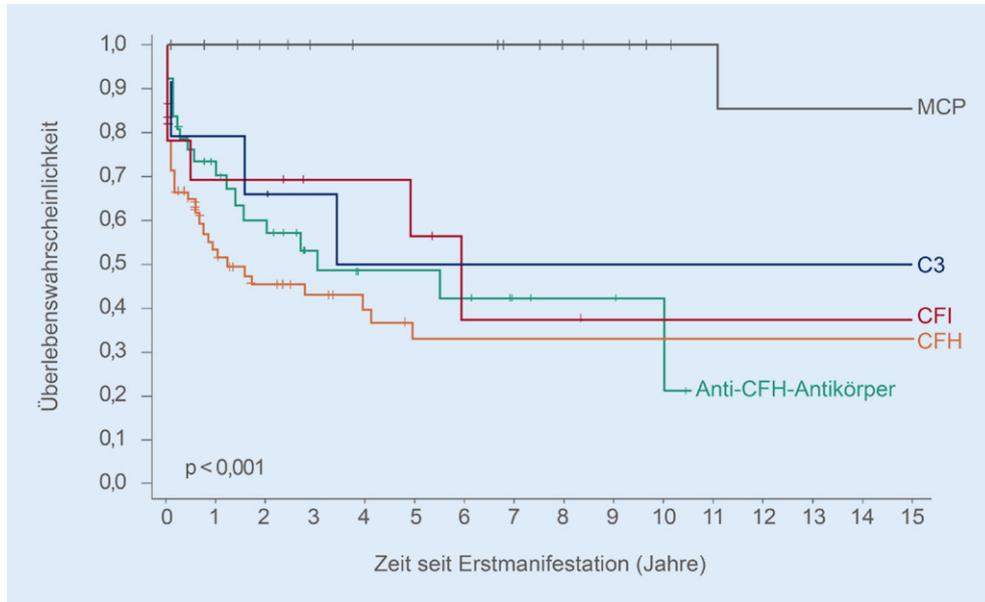


Abb. 4 ◀ Nierenversagenfreies Überleben nach assoziierter pathogenetischer Grundlage. *MCP* „membrane cofactor protein“, *C3* Komplementfaktor C3, *CFI* Komplementfaktor I, *CFH* Komplementfaktor H. (Modifiziert nach [33])

► Wichtig

Unter Einsatz von Caplacizumab ist ein Monitoring der Erkrankungsaktivität der aTTP nur durch Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität möglich.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Auch das aHUS ist mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 0,11 Fällen pro 1 Mio. Einwohner in Europa eine sehr seltene Erkrankung [1, 18]. Beim aHUS geht die TMA auf das Vorliegen einer genetisch bedingten, chronisch unkontrollierten Komplementaktivierung zurück. Eine gesteigerte Amplifikation von Komplementfaktoren resultiert in einer vermehrten Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9, der eine komplementvermittelte Schädigung und damit den Symptomkomplex der TMA induziert [19, 20]. Patienten mit aHUS besitzen eine **genetische Prädisposition** für komplementvermittelte TMA. Eine entsprechende Genmutation kann aktuell jedoch nur bei etwa 50–70% der Patienten nachgewiesen werden. Für die Diagnosestellung eines aHUS ist der Nachweis einer Genmutation nicht erforderlich [19, 21, 22]. Auf dem Boden einer endogenen Prädisposition unterschiedlicher Ausprägung können komplementverstärkende Trigger eine TMA-Manifestation initiieren ([23, 24]; **Abb. 3**).

► Wichtig

Die Diagnose eines aHUS erfordert nicht den Nachweis einer genetischen Mutation. Eine genetische Untersuchung ist im Hinblick auf die Therapiesteuerung und die Prognose sinnvoll.

Die Organdysfunktion der TMA bei aHUS manifestiert sich häufig als ausgeprägtes **akutes Nierenversagen** (ANV). Für Patienten mit aHUS stellt der Plasmaaustausch keine ausreichende Therapieoption dar. So wurden vor Einführung der Komplementinhibitortherapie etwa 33–40% der Patienten unter Plasmaaustausch oder supportiver Therapie bereits mit der ersten klinischen Manifesta-

tion dialysepflichtig oder verstarben [26, 27], im 5-Jahres-Verlauf traf dies sogar auf bis zu 64% der erwachsenen Patienten zu [28].

Komplementinhibitortherapie

Die Komplementinhibition ist die Standardtherapie des aHUS. Eine Ausnahme stellen hierbei das DGKE (Diacylglycerolkinase ϵ)-assoziierte aHUS dar, welches am ehesten nicht von einer Komplementblockade profitiert, sowie das aHUS mit Nachweis von Faktor-H-Autoantikörpern, welches nach ggf. überbrückender Komplementblockade primär immunsuppressiv behandelt werden sollte.

In Deutschland sind aktuell 2 Komplementinhibitoren – **Eculizumab** und **Ravulizumab** – für die Therapie des aHUS zugelassen. Bei beiden handelt es sich um intravenös applizierte Antikörper, die mit hoher Affinität an C5 binden und somit die Entstehung des terminalen Komplementkomplexes blockieren [29]. Während bei Eculizumab nach Abschluss der Induktion eine 14-tägige intravenöse Applikation erforderlich ist, liegt das Dosierungsintervall bei dem 2020 zugelassenen Ravulizumab bei 8 Wochen. Die Komplementblockade führt sowohl zu einer Erholung der hämatologischen Parameter als auch zu einer Verbesserung der Organmanifestationen, insbesondere des ANV [19, 30]. Die Komplementinhibitortherapie ist mit hohen Kosten verbunden.

► Merke

Die Komplementinhibition stellt die Standardtherapie beim aHUS dar.

Über die Dauer der Komplementinhibitortherapie besteht aktuell kein allgemeiner Konsens. Potenziell kann eine Therapie lebenslang durchgeführt werden. Lässt sich im Rahmen der genetischen Untersuchung eine Mutation nachweisen, kann diese zur Prognoseabschätzung herangezogen werden (**Abb. 4**). Rezidive nach Beendigung der Komplementinhibitortherapie scheinen häufiger bei Patienten mit identifizierbarer Mutation sowie bei Patienten mit höheren Spiegeln des terminalen Komplementkomplexes aufzu-

Bei dem im Fallbeispiel beschriebenen Patienten konnte bei Vorstellung in der Klinik eine TMA diagnostiziert werden (mikroangiopathische hämolytische Anämie, Organbeteiligung, Coombs-Test negativ). Bei weiter rückläufigen hämatologischen Parametern wurde nach Abnahme weiterer Diagnostik ein Plasmaaustausch begonnen. Auf eine Caplacizumabgabe wurde bei einem Plasmic-Score von 5 Punkten verzichtet. Die ADAMTS13-Diagnostik ergab eine leicht verminderte Aktivität von 43 % bei fehlendem Antikörpernachweis, sodass eine TTP ausgeschlossen werden konnte. Aufgrund des hochgradigen Verdachts auf ein aHUS wurde bereits am 3. Tag nach Vorstellung eine Komplementinhibitortherapie eingeleitet. Hierunter stabilisierten sich die hämatologischen Parameter. Bei progredienter Überwässerung und ausgeprägter Hypertonie musste bei zunächst persistierendem Nierenversagen eine Hämodialysetherapie eingeleitet werden. Unter fortgeführter Komplementinhibitortherapie erholte sich die Nierenfunktion jedoch zunehmend, sodass der Patient nach 2 Wochen als nicht dialysepflichtig entlassen werden konnte. Im Rahmen der ersten ambulanten Vorstellung wurde eine genetische Diagnostik veranlasst; hier konnte eine Mutation im Komplementfaktor H (CFH-Mutation) nachgewiesen werden. Unter fortgeführter Komplementinhibitortherapie hatte der Patient 9 Monate nach dem initialen Ereignis ein stabiles Serumkreatinin von 1,4 mg/dl.

treten [31]. Unter Berücksichtigung des identifizierten genetischen Hintergrunds, der Familienanamnese, der Erkrankungsmanifestation, des Schweregrades der gehabten und ggf. verbleibenden Nierenfunktionseinschränkung und ähnlicher Kriterien sollte in jedem Einzelfall individuell über eine mögliche Beendigung der Komplementinhibitortherapie entschieden werden. Rezidive nach Beendigung der Komplementinhibitortherapie treten bei bis zu 30 % der Patienten, häufig in den ersten Monaten nach Beendigung der Therapie, auf [32]. Jedes Rezidiv kann zum Tod oder zum irreversiblen Verlust der Nierenfunktion oder eines Nierentransplantats führen [1, 32]. Gerade in den ersten Monaten nach Therapiebeendigung ist daher eine engmaschige Verlaufskontrolle angezeigt.

Eine aHUS-Manifestation (hämatologisch oder organbezogen) bei Patienten mit chronischer Dialysepflichtigkeit ist sehr selten, sodass bei chronischer Dialysepflichtigkeit die Komplementinhibitortherapie im Regelfall nicht fortgeführt, sondern erst im Falle einer Nierentransplantation wieder aufgenommen wird [1, 34].

► Merke

Die Beendigung der Komplementinhibition ist eine individuelle Einzelentscheidung.

Infektionsrisiko

Die Anwendung von C5-Inhibitoren geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen mit bekapselten Erregern einher [35]. Daher ist insbesondere eine Impfung gegen Meningokokken mindestens 2 Wochen vor Beginn der Komplementinhibitortherapie durchzuführen [36]. Sollte dies nicht möglich sein, muss bis 2 Wochen nach der Impfung eine **Antibiotikaprophylaxe** durchgeführt werden. Da das Impfsprechen bei aHUS-Patienten häufig unzureichend ist, sollte ggf. sogar eine **Dauerantibiose** zur Risikominimierung angedacht werden [37, 38]. Zudem ist eine regelmäßige Schulung

des Patienten zur Bewusstseinsklärung hinsichtlich möglicher schwerer Infektionen und deren Anzeichen erforderlich.

► Cave

Bei Patienten unter Komplementinhibitortherapie besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit bekapselten Erregern, insbesondere Meningokokken.

Typisches hämolytisches-urämisches Syndrom (STEC-HUS)

Dem typischen HUS liegt eine Infektion mit Shiga-Toxin-produzierenden Bakterien, zumeist *Escherichia coli*, zugrunde. Die Inzidenz des STEC-HUS zeigt Abhängigkeit von der jeweiligen Region und Landwirtschaftsdichte. Durch die Toxinfreisetzung kommt es zu einer Endothelschädigung und einer direkten Aktivierung des Komplementsystems bzw. einer Beeinflussung der Regulation. Dies manifestiert sich ebenfalls als komplementvermittelte systemische TMA [39, 40]. Systemische TMA-Schäden bei STEC-HUS sind histologisch nicht von denen bei aHUS zu unterscheiden. Die Diagnose des STEC-HUS muss anhand des Vorhandenseins von Shiga-Toxin in einer **Stuhlprobe** gestellt werden.

In der Behandlung des STEC-HUS ist eine symptomatische Therapie im Sinne einer Blutdruckeinstellung, einer Elektrolytkontrolle und ggf. einer Nierenersatztherapie zumeist ausreichend. Die Antibiotikagabe wird aufgrund der Möglichkeit einer vermehrten Toxinausschüttung kontrovers diskutiert. Eine Komplementinhibitortherapie wird in Einzelfällen eingesetzt, ohne dass hierzu systematische Studien in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen [41]. Hier werden die Ergebnisse zweier doppelblinder, placebokontrollierter Studien bei Kindern erwartet (NCT02205541 und ISRCTN89553116).

Die Prognose des STEC-HUS ist in der Regel gut, bei etwa 30 % der Patienten verbleibt jedoch eine Nierenfunktionseinschränkung unterschiedlichen Ausmaßes, zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines persistierenden Bluthochdrucks [42].

► Wichtig

Die Diagnose des STEC-HUS erfolgt aufgrund eines Nachweises von Shiga-Toxin im Stuhl.

Weitere Ursachen

Wie in **Tab. 1** dargestellt, kann sich eine ganze Reihe unterschiedlicher Erkrankungen in einer TMA manifestieren. Hierzu zählen neben viralen und bakteriellen Infektionen auch **Mutationen**, etwa im *DGKE*-Gen, oder eine schwere **Cobalamindefizienz** [43, 44]. Bei vielen sekundären TMA-Formen sowie beim aHUS mit eindeutig identifizierbarem Trigger, wie beispielsweise einer Schwangerschaft, handelt es sich um Zustände, bei denen die Komplementkaskade aufgrund einer heftigen exogenen Aktivierung ausgelöst und möglicherweise nicht zeitgerecht gegenreguliert wird [25]. Nicht immer ist eine Abgrenzung zwischen einer sekundären TMA und dem Vorliegen eines aHUS eindeutig möglich. So konnten genetische Untersuchungen bei Patienten mit maligner Hypertonie komplementassoziierte Mutationen nachweisen [45], sodass auch

Infobox 1

Plasmic-Score. Für jeden der beschriebenen Parameter wird 1 Punkt vergeben. Bei einem Score von 6 bis 7 Punkten liegt der positive prädiktive Wert für das Vorliegen einer TTP bei 72 %, der negative prädiktive Wert bei 98 % (Sensitivität: 90 %, Spezifität: 92 %)

Thrombozytenzahl < 30 × 10⁹ per l

Hämolyse (indirektes Bilirubin > 2 mg/dl, unkorrigierte Retikulozyten > 2,5 % oder Haptoglobin unterhalb der Nachweisgrenze)

Keine aktive Tumorerkrankung im letzten Jahr

Keine solide Organ- oder Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte
MCV („mean cell volume“) < 90 fl

INR (International Normalized Ratio) < 1,5

Serumkreatinin < 2,0 mg/dl

bei sekundärer TMA ein genetisches Screening erwogen werden sollte.

► Merke

Die Klassifikation einer TMA ist eine Herausforderung und nicht immer eindeutig.

Differenzialdiagnostische Abwägungen

In der klinischen Akutsituation wird bei Patienten mit Erstmanifestation einer TMA vor Ausschluss einer ADAMTS13-Defizienz in der Regel ein **Plasmaaustausch** eingeleitet. Die ADAMTS13-Diagnostik muss unbedingt vor der ersten Plasmaintervention asserviert werden. In den meisten Kliniken erfolgt ein Fremdversand, sodass häufig mit einem Zeitraum von 2 bis 4 Tagen bis zum Erhalt eines Ergebnisses zu rechnen ist. Zur Abwägung bezüglich einer zusätzlichen Medikation mit Caplacizumab hat sich der Plasmic-Score (Infobox 1) als hilfreich erwiesen [46]. Bei einem Punktwert unter 6 ist das Vorliegen einer TTP unwahrscheinlich; in unserem Haus wird daher bei einer solchen Konstellation auf die Gabe von Caplacizumab verzichtet.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wird bei Vorliegen einer Coombs-negativen hämolytischen Anämie (Nachweis von Fragmentozyten im Blut, LDH[Laktatdehydrogenase]-Erhöhung, Haptoglobin erniedrigt) und Thrombozytopenie in Kombination mit Dysfunktion mindestens eines Organs gestellt.
- Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wird durch eine schwere Defizienz der ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“)-Aktivität verursacht. Eine ADAMTS13-Aktivität < 5–10 % ist pathognomonisch für die Erkrankung.
- Bei der Therapie der TTP kommen Plasmaaustausch, Caplacizumab und Immunsuppressiva zum Einsatz
- Das klassische hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) wird durch eine direkte Endothelschädigung und Komplementaktivierung durch Shiga-Toxin bei Infektionen hervorgerufen.
- Beim atypischen HUS (aHUS) liegt eine komplementvermittelte TMA vor.
- Die Komplementinhibitorthherapie ist die Standardtherapie des aHUS.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Anja Gäckler

Klinik für Nephrologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen

Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland

anja.gaeckler@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. A. Gäckler: A. Finanzielle Interessen: Tätigkeit als Referentin und Beraterin: Ablynx/Sanofi, Alexion. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin, Klinik für Nephrologie, Universitätsmedizin Essen | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Hochdruckliga. O. Witzke: A. Finanzielle Interessen: Forschungsgelder, Referentenhonorare oder Erstattung von Reisekosten: Amgen, Alexion, Astellas, Basilea, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Corveio, Chiesi, Gilead, Hexal, Janssen, Dr. F. Köhler Chemie, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Sanofi, TEVA and UCB. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Direktor der Klinik für Infektiologie, Uniklinikum Essen, Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Nephrologie, Zusatzweiterbildung Infektiologie und Intensivmedizin, Leiter der Task Force des Nationalen Forschungsnetzwerks der Medizinischen Fakultät Essen zu COVID-19 | Mitgliedschaften: DGfN, DTG, DGI (Vorstand), RWGIM und DGIM.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Campistol J, Arias M, Ariceta G et al (2015) An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 35(5):421–447
2. Bommer M, Wöflle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F (2018) Differenzialdiagnose und Therapie thrombotischer Mikroangiopathien. *Dtsch Arztebl Int* 115(19):327–334
3. Camilleri R, Scully M, Thomas M et al (2012) A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost* 10(9):1792–1801
4. Alwan F, Vendramin C, Liesner R et al (2019) Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 133(15):1644–1651
5. Terrell D, Williams L, Vesely S, Lammle B, Hovinga J, George J (2005) The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 3:1432–1436
6. Miller D, Kaye J, Shea K, Ziyadeh NC, Black C, Walker A (2004) Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* 15:208–215
7. Zheng X, Vesely S, Cataland SC et al (2020) ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 18(10):2496–2502
8. Chen H, Fu A, Wang J et al (2017) Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res* 45:1253–1260
9. Sadler J (2017) Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 130:1181–1188

10. Scully M, Hunt B, Benjamin S et al (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 158:323–335
11. Neuhann J, Gäckler A (2019) Caplacizumab – eine neue Begleittherapie der TTP. *Nephrologe* 14:55–58
12. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JC et al (2016) Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 374:511–522
13. Scully M, Cataland S, Peyvandi F et al (2019) Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 380(4):335–346
14. Völker L, Kaufeld J, Miesbach W et al (2020) Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 4(13):3085–3092
15. Genzyme S (2020) Fachinformation Cablivi
16. Völker L, Kaufeld J, Miesbach W et al (2020) ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 4(13):3093–3101
17. Holz JB (2012) The TITAN trial—Assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 46:343–346
18. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V (2011) Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 6:60
19. Legendre C, Licht C, Muus P et al (2013) Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2169–2181
20. Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676
21. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J et al (2016) Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 68(1):84–93
22. Greenbaum L, Fila M, Ardissino G et al (2016) Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 89(3):701–711
23. Knoop M, Haller H, Menne J (2018) Human genetics in atypical hemolytic uremic syndrome—its role in diagnosis and treatment. *Internist* 59(8):799–804
24. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M et al (2014) Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 40(4):444–464
25. Haller H (2019) Thrombotische Mikroangiopathie und Niere. *Nephrologe* 14:100–107
26. Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al (2006) Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 108(4):1267–1279
27. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al (2010) Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(10):1844–1859
28. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al (2013) Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(4):554–562
29. Rother R, Rollins S, Mojcik C, Brodsky R, Bell L (2007) Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 25(11):1256–1264
30. Rondeau E, Scully M, Ariceta G et al (2020) The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 97(6):1287–1296
31. Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al (2020) Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical haemolytic uremic syndrome: a prospective multicentric study. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.202009280>
32. Olson S, Lu E, Sulpizio E, Shatzel J, Rueda J, DeLoughery T (2018) When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol* 48(2):96–107
33. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G et al (2018) Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 94(2):408–418
34. Noris M, Remuzzi G (2013) Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 22(6):704–712
35. Socié G, Caby-Tosi M, Marantz J et al (2019) Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uremic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 185(2):297–310
36. SOLIRIS/ULTOMIRIS Fachinformation.
37. Gäckler A, Kaulfuß M, Rohn H et al (2020) Failure of first meningococcal vaccination in patients with atypical haemolytic uremic syndrome treated with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 35(2):298–303
38. Mülling N, Rohn H, Vogel U et al (2020) Low efficacy of vaccination against serogroup B meningococci in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Biosci Rep* 40(3):BSR20200177
39. Tsai H (2006) The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 70(1):16–23
40. Orth-Höller D, Würzner R (2014) Role of complement in enterohemorrhagic *Escheria coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 40(4):503–507
41. Walsh P, Johnson S (2019) Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 34(9):1485–1492
42. Derad I, Obermann B, Katalinic A et al (2016) Hypertension and mild chronic kidney disease persist following severe haemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in adults. *Nephrol Dial Transplant* 31(1):95–103
43. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F et al (2013) Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 45:531–536
44. Beck B, van Spronsen F, Diepstra A, Berger R, Komhoff M (2017) Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol* 32:733–741
45. Timmermans S, Myrurgia A, Vanderlocht J, Damoiseaux J, Reutelingsperger C, Van Paassen P (2017) Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 91(6):1420–1425
46. Li A, Khalighi P, Wu Q, Garcia D (2018) External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* 16(1):164–169



Thrombotische Mikroangiopathie

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-nephrologe

? Welches Therapiekonzept hat in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms geführt?

- Komplementinhibition (Eculizumab/Ravulizumab)
- B-Zell-Therapie (Rituximab)
- Plasmapherese
- Lebertransplantation
- RAAS(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Blockade

? Bei einem 56-jährigen Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie (5/nl) und neurologischer Symptomatik ergibt sich der Verdacht auf eine thrombotische Mikroangiopathie. Welche weitere Diagnostik sollte so schnell wie möglich zur Klärung der Pathogenese erfolgen?

- Durchführung einer Nierenbiopsie zur Sicherung der Diagnose
- Bestimmung der ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“)-Aktivität
- Abnahme einer Stuhlprobe zur virologischen Untersuchung auf Noroviren
- Bestimmung von Procalcitonin
- Eine Angio-CT (Computertomographie) der Lunge zum Ausschluss einer Lungengenembolie

? Bei einer 32-jährigen Patientin wird eine thrombotische Mikroangiopathie vermutet. Welcher Befund würde am ehesten für eine *alternative Diagnose* sprechen?

- Positiver Schwangerschaftstest
- Vermindertes Haptoglobin
- Positiver Coombs-Test
- Erythrozyturie
- Fragmentozyten im Blut

? Bei einem 20-jährigen Mann wird eine thrombotische Mikroangiopathie diagnostiziert. Was könnte am ehesten als Ursache in Frage kommen?

- Tuberöse Sklerose
- Cobalamin-C-Defekte
- Chronische Niereninsuffizienz
- Vorhofflimmern
- Norovirusinfektion

? Bei wie viel Prozent der aHUS(atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom)-Patienten kann aktuell eine Genmutation nachgewiesen werden?

- 0–10%
- 10–30%
- 30–50%
- 50–70%
- 70–90%

? Eine 45jährige Frau wird mit akutem Nierenversagen, Anämie und Thrombozytopenie in die Notaufnahme eingewiesen. Nach Anamnese sowie klinischer und laborchemischer Untersuchung bestätigt sich der Verdacht auf eine thrombotische Mikroangiopathie. Welche Maßnahme sollte initial eingeleitet werden?

- Plasmaaustausch
- Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten
- Großzügige, parenterale Volumengabe und forcierte Diurese
- Gabe von Von-Willebrand-Faktor-Konzentrat
- Gabe von Eculizumab

? Welcher Faktor gilt als typischer Komplement-verstärkender Trigger für eine TMA(thrombotische Mikroangiopathie)-Manifestation bei aHUS(atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom)-Patienten?

- Röntgenkontrastmittel
- RAAS(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Blockade
- Transplantation
- Intravasale Volumendepletion
- Kalziumkanalblocker

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Welchen Effekt hat Eculizumab bzw. Ravulizumab auf die proximale Funktion des Komplements?

- Die Funktion ist stark vermindert.
- Die Funktion ist moderat vermindert.
- Die Funktion bleibt intakt.
- Die Funktion ist moderat erhöht.
- Die Funktion ist stark erhöht.

? Welche an der Pathogenese orientierte Therapie führt bei erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura in Verbindung mit Plasmaaustausch zu einer schnelleren Normalisierung der Hämolyseparameter und des Blutbildes?

- Infliximab
- Eculizumab
- Caplacizumab
- Ravulizumab
- Tocolizumab

? Unter Therapie mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab kommt es zu einem deutlich erhöhten Risiko für eine Infektion mit welchem der folgenden Erreger?

- Neisseria meningitidis*
- Pseudomonas aeruginosa*
- Noroviren
- Pneumocystis jirovecii*
- Escherichia coli*

Hier steht eine Anzeige.

